

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Erlangen

Direktor: Prof. Dr. med. N. Henning

Klinische Erfahrungen mit der Plasmaelektrophorese auf Filtrierpapier

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

der

FRIEDRICH-ALEXANDER-UNIVERSITÄT

ZU ERLANGEN

Vorgelegt von

Helga Reichel, Ärztin aus Hersbruck.

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Erlangen

Direktor: Prof. Dr. med. N. Henning

Klinische Erfahrungen mit der Plasmaelektrophorese auf Filtrierpapier

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

der

FRIEDRICH-ALEXANDER-UNIVERSITÄT

ZU ERLANGEN

Vorgelegt von

Helga Reichel, Ärztin aus Hersbruck.



Referent: Prof. Dr. N. Henning

Tag d. Promotion: 23. 12. 1955.

Klinische Erfahrungen mit der Plasmaelektrophorese auf Filtrierpapier

Eine elektrophoretische Auftrennung des Plasmas und damit eine Erfassung des Fibrinogen wurde bisher im allgemeinen nur nach der klassischen Methode von TISELIUS (23) für möglich gehalten. Manche Autoren verneinen die Möglichkeit einer Plasmaelektrophorese auf Filtrierpapier überhaupt. So gibt WIEDEMANN (24) an, daß das Fibrinogen als Linearprotein (AST-BURY, 2) auf Papier nicht wandere. Von anderer Seite liegen indessen Hinweise auf die prinzipielle Möglichkeit einer elektrophoretischen Plasmaauftrennung mittels der Papiermethode, unter anderem von DURRUM und FLYNN (7 und 8), FRANKLIN (9), GRONWALL (11), SOMMERFELT (22) und SATOSKAR (18) vor. Die bisherigen Ergebnisse waren jedoch unbefriedigend. FRANKLIN, SOMMERFELT und CRONWALL (9, 22, 11) beschrieben, daß sie bei ihren Untersuchungen als Ausdruck der Fibrinogenfraktion lediglich eine Vermehrung der Gamma-Globuline fanden. In jüngster Zeit haben SCHEIFFARTH, BERG und GÖTZ (19) über eine brauchbare Methode der Plasmaelektrophorese auf Filtrierpapier unter den für die Serumelektrophorese geltenden Bedingungen berichtet. Ist eine elektrophoretische Differenzierung des Serums schon sehr wertvoll, so muß eine elektrophoretische Auftrennung des Plasmas und damit eine genauere Kenntnis des Fibrinogen noch bedeutungsvoller erscheinen, da gerade diese Eiweißfraktion häufig vermehrt ist. Im ganzen wird also die Plasmaelektrophorese ein abgerundeteres Bild liefern als die Elektrophorese des Serums.

Die Ausführung der Elektrophorese und ihre Auswertung erfolgten nach der Methode von GRASSMANN und HANNIG (10) unter Verwendung des hierfür üblichen Michaelispuffers ($\text{pH} = 8,6$; Ionenstärke $u = 0,1$) und Whatmann-Papier Nr. 1.

Blutentnahme: Das Blut wird durch Venenpunktion entnommen, wobei sofort 0,1 ccm Heparin (Liquemin der Deutschen Hoffmann-La Roche A.G., Grenzach) auf 2 ccm Blut zur Ungerinnbarmachung zugesetzt werden. Das Plasma wird in üblicher Weise in einer Menge von 0,008 ccm auf den trockenen Filtrierpapierstreifen aufgetragen. Vergleiche zeigten keinen Unterschied der gewonnenen Fraktionen bei Zusatz von Heparin im Verhältnis 1:1000 zur zum Befeuchten verwendeten Pufferlösung oder ohne diesen Zusatz. Ein Heparinzusatz zur Pufferlösung in den Kammern erübrigt sich ebenfalls. Die Laufzeit beträgt — wie üblich 12 bis 14 Stunden bei 110 Volt Spannung. Die Färbung erfolgt mit Amidoschwarz. Transparentmachen des Streifens, photoelektrische Auswertung. Die Extinktionswerte werden als Funktion der

Wegstrecke auf Millimeterpapier aufgetragen und nach Abgrenzung der einzelnen Fraktionen durch Gauß'sche Kurven ihrem Flächeninhalt nach bestimmt. Die gefundenen Werte bei jeder Fraktion werden, auf den Gesamtflächeninhalt bezogen, in relativen Prozentsätzen angegeben.

Untersuchungsmaterial.

Bei insgesamt 154 Fällen wurde die Plasmaelektrophorese auf Filtrierpapier durchgeführt. Das klinische Material wurde in folgende vier Hauptgruppen unterteilt:

1. Entzündliche Erkrankungen
2. Lebererkrankungen
3. Blutkrankheiten
4. Tumoren

Der Auswertung dieser Plasmaelektrophoresen ging eine Sammlung und statistische Auswertung von Plasmaelektrophoresen Gesunder (27 Fälle) voraus. Sie dienten als Vergleichswert.

Statistische Auswertung.

Die statistische Berechnung der angegebenen Größen erfolgte nach folgenden Formeln:

- a) Für die Errechnung des Mittelwertes der relativen Prozente der einzelnen Fraktionen:

Mittelwert $M = \frac{\sum x}{n}$, wobei x die Einzelwerte und n die Anzahl der Untersuchten darstellt.

Streubereich des Mittelwertes, ausgedrückt in der mittleren quadratischen Abweichung des Mittelwertes:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum x^2}{n-1}}$$

Mittlerer Fehler des Mittelwertes:

$$\sigma_M = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

- b) Bei den einzelnen Krankheitsgruppen wurden die gefundenen Mittelwerte mit den angegebenen Normalwerten nach folgender Formel verglichen:

$$\sigma_{\text{diff}} = \sqrt{\frac{\sigma_1^2}{n_1} + \frac{\sigma_2^2}{n_2}}$$

Da die Beobachtungszahl im vorliegenden Fall klein ist, ist ein größerer Schwankungsbereich anzunehmen, insbesondere weil auch der

Unsicherheit bei der Bestimmung von Sigma Rechnung getragen werden muß. Es wurde infolgedessen noch die sogenannte t-Verteilung berechnet, die sich als ein Vielfaches von σ_{diff} darstellt:

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sigma_{\text{diff}}}$$

Dabei wurde $t = 3$ als Grenzwert angenommen.

ERGEBNISSE.

1. Normalwerte.

Die Auswertung der Plasmaelektrophoresen Gesunder ergab einen Mittelwert für die normale Fibrinogenfraktion φ von

$$M = 6,23 \quad (\sigma = \pm 1,4)$$

Der mittlere Fehler des Mittelwertes ist

$$\sigma M = 0,27$$

(Einzelwerte vgl. Tabelle 1)

2. Plasmaelektrophoresewerte bei entzündlichen Erkrankungen.

Untersucht wurden Plasmaelektrophoresen von 36 Fällen entzündlicher Erkrankungen. Da die Untersuchung in verschiedenen Phasen des Krankheitsablaufes erfolgte, wurde in folgende Untergruppen unterteilt:

- a) akutes Stadium (17 Fälle)
- b) subakutes Stadium (8 Fälle)
- c) chronisches Stadium (8 Fälle)

Zu a): Die genaue Diagnose der in dieser Gruppe zusammengefaßten Fälle ist aus Tabelle 2 ersichtlich. Die Ordnung der Tabellen erfolgte jeweils nach dem Maximum der Fibrinogenwerte.

Die gewonnenen Werte der Fibrinogenfraktion — ausgedrückt in relativen Prozenten — schwanken zwischen 16,60% und 9,22%, die meisten Werte liegen zwischen 14,0% und 10,0%. Als Mittelwert ergibt sich $M \varphi = 12,37$ ($\sigma = \pm 2,45$).

Tabelle 12 zeigt neben der starken Fibrinogenvermehrung auch im Plasmaelektrophoresebild die bereits bekannten Veränderungen bei akuten Entzündungen: eine mäßige, doch deutliche Albuminverminderung bei geringer α_1 - und α_2 - und deutlicher hervortretender γ -Vermehrung. Die Vermehrung des Fibrinogen ist significant ($t = 16$). Auf einen Vergleich der gefundenen Werte mit anderen klinischen Untersuchungen (insbesondere der Blutsenkungsgeschwindigkeit) wird in der Diskussion näher eingegangen.

Lfd.Nr.	Album.	α^1	α^2	β	φ	γ
1	44,60	4,89	9,45	12,70	9,12	19,20
2	58,20	4,76	8,43	9,16	8,43	11,00
3	57,25	4,54	6,97	10,30	7,89	13,02
4	56,70	3,81	6,19	9,52	7,62	16,20
5	56,60	6,61	7,07	9,90	7,55	12,25
6	62,80	4,35	5,31	8,21	7,24	12,08
7	52,05	6,84	7,23	11,03	7,23	15,60
8	60,40	4,91	6,42	10,58	7,17	10,58
9	59,98	4,95	8,67	7,84	7,02	11,57
10	61,49	4,33	5,19	9,51	6,92	12,52
11	56,80	5,16	7,10	8,39	6,45	16,15
12	55,48	6,21	9,32	7,76	6,21	15,01
13	56,90	4,64	7,12	8,98	6,19	16,15
14	58,70	6,73	7,04	11,31	6,12	10,10
15	62,20	4,46	6,85	10,12	5,95	10,41
16	59,10	7,87	7,09	8,66	5,90	11,41
17	54,60	5,88	10,16	9,10	5,88	14,43
18	64,40	5,84	7,30	6,44	5,84	10,22
19	53,62	7,81	7,29	10,41	5,72	15,12
20	48,40	5,90	8,26	13,58	5,61	18,30
21	55,90	4,66	6,82	12,19	5,37	15,10
22	58,66	4,44	8,45	10,21	5,34	12,89
23	59,40	5,65	6,32	7,66	5,32	15,67
24	62,22	6,38	7,44	8,51	5,31	10,12
25	59,23	4,47	7,26	10,03	4,47	14,52
26	63,30	5,43	6,34	10,86	3,17	10,86
27	61,40	4,12	10,31	9,27	3,09	11,85

Tabelle 1: Plasmaelektrophoresen bei Gesunden.

M	57,78	5,39	7,52	9,71	6,23	12,68
	4,47	1,1	1,3	1,55	1,4	2,85

Tabelle 1a: Mittelwerte bei Gesunden (nach Tabelle 1 berechnet).

Zu b): Für die Fälle im subakuten Stadium entzündlicher Erkrankungen ergab sich ein Mittelwert für das Fibrinogen von 7,33, der damit noch in den Schwankungsbereich der Norm fällt. Die Einzelwerte liegen zwischen 8,76% und 6,05% (vgl. Tabelle 3).

Tabelle 12 zeigt auch schon wieder eine Verschiebung der Plasmaeiweißkörper zugunsten der Albumine, im ganzen eine weitgehende Normalisierung des Plasmaelektrophoresebildes. ($t = 2,1$).

Zu c): Als Mittelwert des Fibrinogen im chronischen Stadium der Entzündungen ergab sich $M = 8,09$. Einen Überblick über die Einzelwerte, die zwischen 10,50% und 5,24% liegen, vermittelt Tabelle 4. Der Wert $t = 3,3$ zeigt eine signifikante Vermehrung des Fibrinogen gegenüber der Norm (vgl. Tabelle 12). Bei den entzündlichen Erkrankungen — sowohl im akuten als auch im chronischen Stadium — läßt sich eine deutliche Fibrinogenvermehrung dem Normalwert gegenüber feststellen.

3. Plasmaelektrophoresewerte bei Lebererkrankungen.

Die Fälle von Lebererkrankungen wurden in 3 Gruppen unterteilt:

- a) Hepatitis (8 Fälle)
- b) chronische Leberparenchymschäden (5 Fälle)
- c) Lebercirrhosen (8 Fälle)

Bei den Fällen von Hepatitis handelt es sich zu einem Teil um gesicherte Fälle von Hepatitis epidemica mit typischer Anamnese und objektivem klinischen Befund. Die Untersuchungen erfolgten bei drei Fällen im akuten Stadium vor dem zehnten Tag nach Auftreten des Ikterus. Vier Fälle wurden erst nach diesem Zeitpunkt, ein letzter schon bei abklingender Hepatitis untersucht.

Bei den Fällen der Gruppe b) wurde als Maßstab der gestörten Leberfunktion der positive Ausfall von Leberfunktionsproben (Labilitätsteste, Serumeiweißbild, Bromsulphalein, Galaktoseprobe) angesehen. In drei Fällen wurde die Diagnose laparoskopisch und histologisch gesichert.

Die Fälle von Lebercirrhose wiesen einen typischen klinischen Befund auf. Die Leberfunktion war — gemessen an den Leberfunktionsproben sowie den Labilitätstesten — deutlich pathologisch. In den meisten Fällen bestand Ascitesbildung, in fünf Fällen wurde die Diagnose laparoskopisch gesichert.

Zu a): Untersucht wurden acht Fälle von Hepatitis, alle noch im ikterischen Stadium. Es fand sich ein deutlicher Unterschied der Werte, abhängig vom Zeitpunkt der Untersuchung nach Auftreten des Ikterus. In Gruppe 1 sind drei Frühfälle (Untersuchung vor dem zehnten Tag nach Ikterusbeginn) und eine abklingende Hepatitis zusammengefaßt. Der Mittelwert des Fibrinogen beträgt in dieser Gruppe 5,62% — die Einzelwerte liegen zwischen 3,42% und 6,55%. Der Fibrinogenwert liegt damit im Bereich der Norm. Auch die Albumin- und γ -Globulinfraktion zeigen normale Werte. In Gruppe 2 dagegen (Untersuchung

Name	Diagnose	Alb.	α_1	α_2	β	φ	γ	BKS	GE	Tak	Thy	Zn
Gl. Anton	Pneumonie	23,80	7,17	9,85	11,65	16,60	30,95	87/109	7,0	70	15,0	12
Fö. Karl	Staph. sepsis b. Pyelitis	20,58	8,87	13,70	15,71	16,52	24,59	150/154	7,5	30	14,0	11
Eb. Fried.	Pneumonie, Ca- vum re. Lunge	32,50	5,31	12,90	11,20	15,40	22,70	114/139	7,0	40	19,5	12
Ta. Karl	Pleuritis exsud.	38,40	7,66	10,72	14,56	14,18	14,56	91/104	—	Ø	6,0	6
He.	Glomerulonephrit.	32,10	8,13	12,73	8,78	14,06	24,18	90/120	—	—	—	—
Ho. Anna	Polyarthrit. ac.	23,01	5,52	5,98	11,51	13,36	40,60	105/113	6,4	70	19,0	11
We. Joh.	Bronchitis	38,50	8,43	12,40	10,63	13,19	16,83	63/94	7,6	Ø	4,0	3
Gr. Franz	Polyarthrit. ac.	45,72	8,68	12,52	9,50	12,81	10,72	17/38	6,3	Ø	6,5	6,5
Al. Jul.	Arteriitis	43,75	5,75	10,55	11,15	12,45	16,35	21/54	7,6	Ø	11,0	5
Bu. Karl	Myocardinfarkt	44,41	9,12	11,52	11,11	11,52	12,31	72/106	6,4	Ø	3,2	4
Se. Peter	Thrombophlebitis	38,60	7,46	11,61	12,45	10,79	19,09	50/89	7,1	Ø	5,0	7
Kr. Rich.	Polyarthrit. ac.	39,24	7,16	11,32	10,94	10,58	20,75	32/64	7,8	80	10,5	15
Ra. Lucie	Colitis. ulcerosa, abs. Pneumonie	28,28	10,31	10,78	13,45	10,31	26,90	90/109	5,0	Ø	9,5	5,5
Sch. Gertr.	Bronchopneum., m. Erguß, lat. Galleninf.	45,60	5,12	16,75	11,25	10,15	17,14	106/127	7,0	Ø	12,0	8
St. Georg	Colitis ulcerosa?	37,00	6,07	14,54	13,95	9,70	18,80	11/20	6,5	Ø	9,0	10
Ho. Martha	Polyarthrit. ac.	51,70	7,02	11,57	7,83	9,50	12,40	52/74	6,0	Ø	6,8	6
Sch. Franz	Atyp. Pneumonie	41,70	5,53	14,74	12,19	9,22	16,60	78/110	7,9	Ø	4,0	7

Tabelle 2: Plasmaelektrophoresen bei entzündlichen Erkrankungen im akuten Stadium.

Name	Diagnose	Alb.	α_1	α_2	β	φ	γ	BKS	GE	Tak	Thy	Zn
SCH! Kuni	Typhus abd.	35,34	7,23	11,33	11,83	8,76	25,79	63/110	6,5	30	17,0	14
Or. Joh.	M. Bang	38,10	5,44	10,21	11,90	7,82	26,58	81/103	6,3	40	17,0	14
He. Alban	Colitis ulc.	52,20	5,98	8,70	11,41	7,61	14,12	23/40	6,7	Ø	5,0	6
Ro. Hans	Lymphangitis u. -adenitis	48,84	7,21	10,49	10,81	7,54	15,09	2/6	7,3	Ø	5,0	6
Br.	Pfeiffer Drüsenf.	53,20	6,28	8,70	10,62	7,25	14,00	—	—	—	—	—
Ja. Hans	Infekt d. Gallenw.	50,00	7,00	10,33	10,66	7,00	15,00	14/30	6,2	Ø	3,0	4
Bo. Eugen	Meningitis	55,95	6,64	6,16	9,48	6,64	15,16	5/8	6,7	Ø	6,0	2
Sch. Anna	Enteritis Breslau	42,10	6,68	10,81	12,42	6,05	21,95	70/97	8,1	90	7,0	15

Tabelle 3: Plasmaelektrophoresen bei entzündlichen Erkrankungen im subakuten Stadium.

He. Fritz	Glomerulonephr.	44,75	10,00	15,06	10,50	10,50	9,13	20/50	5,7	Ø	6,0	2
Sch. Fritz	chron. Infekt	42,10	6,01	9,81	12,98	10,43	18,65	30/65	8,1	80	9,5	13
St. Mich.	Glomerulonephr.	46,38	6,36	12,27	10,45	9,08	15,44	48/84	6,5	Ø	3,5	3
Ka. Herm.	chron Infekt	50,75	4,76	9,93	7,95	8,34	18,25	2/5	7,3	Ø	14,0	12
He. Josef	Cholestyopathie	47,40	6,21	9,11	12,01	8,30	17,00	55/85	7,4	80	11,0	6
Ho. Manfr.	Cholelithiasis	58,00	6,32	8,18	8,55	7,06	11,89	2/4	6,8	Ø	8,0	3
Sch. Frie.	Endocard. rheum.	33,65	10,00	15,25	13,16	5,80	22,06	67/80	6,2	70	11,5	11
Ne. Anna	Cholelithiasis	53,93	6,37	8,61	10,11	5,24	15,72	4/9	—	Ø	5,0	4

Tabelle 4: Plasmaelektrophoresen bei entzündlichen Erkrankungen im chronischen Stadium.

nach dem zehnten Tag nach Ikterusbeginn) ist das Fibrinogen signifikant erhöht. Der Mittelwert beträgt 11,04%, die Einzelwerte liegen zwischen 10,32 % und 12,42 %. Gleichzeitig fand sich eine deutliche Hypalbuminaemie bei gleichzeitiger γ -Globulinvermehrung (Vergleich der Einzelwerte siehe Tabelle 5. Mittelwerte siehe Tabelle 12.)

Zu b): Bei den Leberparenchymschäden findet sich eine leichte Hypalbuminaemie ($M = 46,34\%$) bei geringer γ -Globulinzunahme ($M = 20,21\%$). Der Fibrinogenwert liegt mit einem Mittelwert von 7,17% noch innerhalb der Streuung. Einen Überblick über die verschiedenen Mittelwerte gibt Tabelle 12. Die Einzelwerte des Fibrinogen liegen zwischen 6,16% und 7,91% (Tabelle 6).

Zu c): Die ausgeprägten Cirrhosen weisen eine erhebliche Steigerung des Fibrinogengehaltes auf, der significant abweicht. Die Werte liegen zwischen 10,31% und 8,02% (Tabelle 7).

Der Mittelwert errechnet sich zu $M = 9,26\%$ ($t = 5,05$).

Außerdem zeigt sich auch bei der Plasmaelektrophorese das schon von der Serumelektrophorese bekannte Bild der Cirrhose: im wesentlichen eine Verschiebung der Eiweißkörper zur grobdispersen Seite. Ausdruck dafür sind die Mittelwerte für Albumin mit $M = 30,20\%$ und für γ -Globulin mit $M = 37,32\%$ (Tabelle 12).

Zwei sehr fortgeschrittene Fälle von Lebercirrhose sollen besonders erwähnt werden. Bei beiden zeigt sich neben der starken Albumin-Globulinverschiebung eine enorme Fibrinogenzunahme, die im einen Fall 12,4%, im anderen sogar 16,06% betrug (Tabelle 7a).

4. Plasmaelektrophoresewerte bei Blutkrankheiten.

Untersucht wurden während der Versuchszeit 14 Plasmaelektrophoresen bei Erkrankungen des Blutes und der blutbildenden Organe. Im einzelnen handelt es sich um 5 Leukaemien (genaue Diagnose siehe Tabelle 8), 7 Fälle von Morbus Hodgkin, 1 Agranulocytose und 1 Fall von Polycythaemia vera. Eine statistische Auswertung dieser Gruppe schien uns aus verschiedenen Gründen nicht möglich, worauf in der Diskussion einzugehen bleibt. Die Ergebnisse hierbei sind sehr unterschiedlich.

Während ein Fall von chronisch lymphatischer Leukaemie einen Fibrinogenwert von 4,93% zeigte, war bei einer chronisch myeloischen Leukaemie das Fibrinogen mit 16,8% beträchtlich erhöht. Eine akute Paramyeloblastenleukaemie im Beginn ergab einen Fibrinogenwert von 6,35%, eine akute Paramyeloblastenleukaemie im fortgeschritteneren Stadium zeigte einen Wert von 10,32%. Gleichzeitig tritt bei zunehmendem Fortschreiten der Erkrankung eine Verschiebung des Albumin-Globulinverhältnisses zugunsten der Globuline auf.

Die untersuchten Fälle von Morbus Hodgkin wiesen für das Fibrinogen Werte von 5,56% bis 37,0% auf. Ein deutlicher Zusammenhang zwischen Albumin-

Name	Diagnose	Alb.	α_1	α_2	β	φ	γ	BKS	GE	Tak	Thy	Zn
Pa. Otto	Hepatitis	38,90	6,21	7,84	7,84	12,42	26,80	—	—	—	—	—
Do. Andr.	Hepatitis	41,40	7,92	10,08	10,80	10,80	19,05	20/44	6,8	80	17,5	8,5
Si. Wilh.	Hepatitis	37,90	4,91	6,54	10,09	10,64	30,00	19/29	7,9	60	15,2	19
Sch. Kath.	Hepatitis	34,21	7,10	9,04	13,55	10,32	25,81	47/75	7,0	30	ü. 20	16
Ho. Holger	Hepatitis	55,50	5,86	6,55	9,65	6,55	15,89	5/16	7,6	90	15,5	15
Re. Käthe	Hepatitis	46,20	6,03	9,04	9,90	6,45	22,50	41/67	7,8	70	7,0	ü. 20
Kl. Dieter	Hepatitis	53,50	5,12	7,43	8,83	6,05	19,05	4/10	6,2	80	10,0	4,0
Ka. Felix	Hepatitis	53,41	6,86	8,83	12,26	3,42	15,20	—	—	—	—	—

Tabelle 5: Plasmaelektrophoresen bei Hepatitis (Gruppe 1 und Gruppe 2).

Name	Zeit n. Ikterus	Bilirubin	Cholest. fr.	Chol. ester	Serum-Fe	Prothrombin	Galaktose	Bromsulfal
Pa. Otto	über 10 Tage	3,3	46,5	118,5	226	—	—	—
Do. Andr.	über 10 Tage	8,4	76,6	93,4	159	—	—	—
Si. Wilh.	über 10 Tage	4,0	63,6	104,4	—	—	—	—
Sch. Kath.	über 10 Tage	2,4	5,0	11,3	—	—	—	15%
Ho. Holger	abklingend	0,8	—	—	—	60,8	—	—
Re. Käthe	6. Tag	24,8	46,2	61,8	—	67,0	4,04	51,0%
Kl. Dieter	8. Tag und Ka. Felix unter 10 Tagen: weitere Befunde fehlen.							

Tabelle 5a: Zusätzliche Untersuchungen bei Hepatitisfällen.

Name	Diagnose	Alb.	α_1	α_2	β	φ	γ	BKS	GE	Tak	Thy	Zn
Wi. Helmut	Leberparenchymsch.	51,00	4,74	9,88	9,09	7,91	17,40	31/51	6,3	90	12,5	9,5
Za. Mich.	Leberparenchymsch.	43,40	4,86	10,00	11,20	7,72	22,85	30/72	7,9	40	14,0	6,0
Kö. Josef	Leberparenchymsch.	43,55	7,15	6,73	13,83	7,54	21,18	62/81	8,0	30	20,0	19,5
Fl. Franz	Leberparenchymsch.	49,45	7,86	9,55	9,55	6,74	16,85	8/28	6,3	Ø	7,0	4,0
Ba. Klara	Leberparenchymsch.	44,24	6,44	9,92	10,47	6,16	22,80	5/13	6,3	80	19,8	18,5

Tabelle 6: Plasmaelektrophoresen bei Leberparenchymschäden.

Da. Rich.	Cirrhose	30,0	5,67	6,34	9,33	10,31	38,34	53/77	6,3	30	18,5	ü. 20
Sp. Elfr.	Cirrhose	23,42	5,11	6,81	7,23	9,79	47,62	58/112	7,4	30	17,0	19
Ha. Mich.	Cirrhose	24,08	5,19	7,07	8,96	9,44	45,30	20/41	—	30	12,5	13
Am. Otto	Cirrhose	35,05	6,06	8,25	13,86	9,10	27,65	63/82	6,0	30	13,5	10
Be. Christ.	Cirrhose	32,39	4,46	6,07	10,52	8,92	37,62	52/75	—	30	20,0	19
Gr. Franz	Cirrhose	36,30	6,61	11,31	10,38	8,02	27,38	6/20	6,3	30	19,0	12

Tabelle 7: Plasmaelektrophoresen bei Lebercirrhosen.

We. Julia	Cirrhose	24,73	7,36	7,36	13,60	14,21	33,15	18/45	5,7	30	14,0	19
Am. Otto	Cirrhose	35,10	5,48	8,76	12,40	12,40	25,90	65/92	7,3	40	15,0	14

Tabelle 7a: Plasmaelektrophoresen bei sehr fortgeschrittenen Lebercirrhosen.

abnahme und ansteigender Fibrinogen- und Gamma-Globulinfraktion fiel auf. Vergl. Tabelle 8.

Die untersuchte Agranulocytose zeigte mit 16,06% einen stark erhöhten Fibrinogenwert. Der Fall von Polycythaemia vera wies mit 8,02% keine signifikante Abweichung auf.

5. Plasmaelektrophoresewerte bei malignen Tumoren.

Die 27 untersuchten Fälle mußten auch in dieser Gruppe unterteilt werden, da das Material recht uneinheitlich war.

a) beginnende Tumoren (7 Fälle)

b) fortgeschrittenes Stadium (11 Fälle)

c) Tumoren mit ausgedehnter Metastasierung (7 Fälle)

Bei den Fällen in Gruppe a) bestand gutes Allgemeinbefinden, die Patienten zeigten noch keine Gewichtsabnahme. Die Hb-Werte lagen im Durchschnitt um 80, die Leucocytenzahl war normal oder kaum erhöht (Werte bis 9000). Die BKS war nur wenig erhöht (siehe Tabelle 9).

In Gruppe b) bestand dagegen schon deutlicher Gewichtsverlust, die Hb-Werte lagen niedriger als in der ersten Gruppe. Die Leucocytenzahlen lagen um 11 000 und waren damit deutlich erhöht. Die BKS war im Durchschnitt stärker beschleunigt als in Gruppe a).

Bei den Fällen in Gruppe c) ist bereits eine ausgedehnte Metastasierung eingetreten, oft von deutlicher Tumorkachexsie begleitet. Die Hb-Werte sind vermindert, die Leucocyten liegen etwa im gleichen Bereich wie in Gruppe b). Die BKS jedoch ist in allen Fällen sehr stark beschleunigt.

Eine entsprechende Einteilung ergibt sich auch nach dem Elektrophoresebild. Leitsymptom für diese Einteilung ist die zunehmende Hypalbuminaemie.

Zu a): Die relativen Prozentwerte für das Fibrinogen liegen zwischen 8,92% und 5,91%, Mittelwert $M = 7,3\%$ (Tabelle 9). Die Albuminwerte liegen mit 55,02% bis 40,8% ebenfalls im Bereich der Norm. Übersicht über die Mittelwerte gibt Tabelle 12. Angehängt an diese Gruppe wurde ein Fall eines operierten Magencarcinoms, der ein völlig normales Plasmaelektrophoresebild zeigt.

Zu b): Der Mittelwert für die Albumine zeigt mit $M = 38,23\%$ eine deutliche Hypalbuminaemie. Parallel dazu zeigt sich eine Zunahme der Fibrinogen- und γ -Fraktion, auch eine deutliche Zunahme der α_2 -Fraktion. (M -Fibrinogen = 11,24%, M -Gamma = 19,92% und M -Alpha₂ = 11,86%). Zum Vergleich siehe Tabelle 12.

Die Fibrinogenwerte schwanken zwischen 13,1% und 9,42%. Einzelwerte vergleiche Tabelle 10.

Zu c): Die Ergebnisse in Gruppe c) entsprechen denen in Gruppe b), nur mit erhöhten Werten. Die Fibrinogenwerte schwanken zwischen

Name	Diagnose	Alb.	α_1	α_2	β	φ	γ	BKS	GE	Tak	Thy	Zn
Lo. Georg	Ak. Paramyelobl. L.	21,79	6,93	10,89	5,94	18,30	36,15	147/150	6,6	40	17,2	17
Na. Georg	Chron. myeloische L.	28,10	8,76	19,00	8,76	16,80	18,60	151/156	6,9	Ø	13,0	10
Ke. Christ.	Ak. Paramyelobl. L.	43,20	8,48	11,80	10,70	10,32	15,50	85/114	—	—	—	—
Sch. Marg.	Paramyelobl. L.	40,50	9,50	15,20	15,20	6,35	13,30	73/118	6,6	Ø	3,0	5
He. Adolf	Chron. lymphat. L.	64,08	4,93	5,98	9,85	4,93	10,21	3/8	—	Ø	4,0	3
Sch. Elise	Hodgkin	7,27	4,80	32,80	9,70	37,00	8,49	152/154	4,7	Ø	2,0	3
Kn. Hilde	Hodgkin	25,00	11,00	11,40	12,74	15,34	24,55	67/107	6,7	Ø	10,5	10
Ma. Albr.	Hodgkin	20,41	10,21	13,34	11,12	12,89	32,00	134/143	7,5	80	12,0	5
Re. Andr.	Hodgkin	39,40	5,05	17,84	10,78	8,75	18,18	116/140	7,4	Ø	3,0	3
Sch. Ruth	Hodgkin	48,25	4,82	10,09	11,84	7,90	17,10	53/89	—	Ø	5,5	6
St. Ernst	Hodgkin	50,60	5,06	9,50	11,72	7,28	15,82	7/16	7,3	Ø	9,5	3
Wa. Ursula	Hodgkin	57,21	5,56	6,66	10,54	5,56	14,44	23/63	—	Ø	7,0	5
Oe. Joh.	Agranulocytose	21,76	8,26	14,50	8,80	16,06	30,57	118/125	7,3	Ø	13,0	5
Sch. Nikol.	Polycythaem. vera	47,10	4,80	7,48	10,16	8,02	22,47	Ø	7,8	50	15,0	11

Tabelle 8: Plasmaelektrophoresen bei Erkrankungen des Blutes.

Name	Diagnose	Alb.	α^1	α^2	β	φ	γ	BKS	GE	Tak	Thy	Zn
Me. Apoll.	Bronchial-Ca.	46,10	6,22	8,92	11,22	8,92	18,60	17/42	—	90	13,5	9,5
Li. Max	Lungen-Tu.	48,81	7,25	11,08	10,71	7,63	14,50	18/40	6,6	Ø	6,5	5,5
Fi. Klara	Verschlusikt. b. Tu.	40,80	6,27	8,52	10,78	7,63	26,01	6/14	5,3	30	9,0	4,0
We. Heinr.	Bronchial-Ca.	47,10	7,20	10,42	11,88	7,56	15,83	30/68	7,1	80	16,0	9,5
St. Joh.	Lungen-Ca.	43,85	8,56	10,95	13,35	7,18	16,09	15/41	6,8	Ø	13,0	7,0
Wu. Frieda	Spindelzell-Sa.	48,90	7,21	9,09	11,91	6,27	16,61	8/23	—	Ø	6,0	6,5
Gu. Helene	Bronchial-Ca.	55,02	5,94	9,45	8,28	5,91	15,40	25/45	—	Ø	5,0	4,8
Ki. Hans	operiert. Magen-C.	54,00	8,00	9,60	9,20	4,00	15,20	9/21	6,8	Ø	11,0	5,5

Tabelle 9: Plasmaelektrophoresen bei Tumoren, Stadium a.

Ha. Friedr.	Bronchial-Ca.	38,20	8,14	15,20	6,65	17,04	14,80	90/122	6,5	Ø	7,7	7,0
Kr. Josef	Hypernephrom	22,62	10,71	17,85	10,71	16,37	21,72	105/134	6,9	80	8,5	8,0
Ku. Hans	Bronchial-Ca.	36,80	8,66	10,30	9,96	16,06	18,18	92/126	6,9	90	11,0	11,5
Re. Ludwig	bestr. Magen-Ca.	36,21	6,76	8,21	8,71	15,93	24,15	52/95	5,9	Ø	8,3	8,0
Ku. Otto	Pankreaskopf-Ca.	34,30	8,21	12,31	13,01	15,41	16,80	70/106	6,5	90	7,0	7,0
Ha. Berta	Bronchial-Ca.	33,61	9,21	9,67	9,22	15,25	23,03	39/80	6,4	80	11,0	11,5
Ko. Alfons	Bronchial-Ca.	35,50	10,00	11,50	8,50	15,00	19,50	128/137	7,0	Ø	10,5	7,0
Bö. Lina	Ca-Metastasen	37,02	9,26	15,73	9,73	13,89	14,35	85/125	—	—	—	—

Tabelle 11: Plasmaelektrophoresen bei Tumoren, Stadium c.

Name	Diagnose	Alb.	α_1	α_2	β	φ	γ	BKS	GE	Tak	Thy	Zn
Fi. Georg	Retothelsa.	47,00	9,53	9,53	5,95	13,10	14,89	22/45	7,1	80	9,8	9,5
Ro. Andr.	Prostata-Ca.	38,30	7,80	11,83	12,20	12,91	17,00	78/105	7,7	70	7,0	10,0
Li. Josef	Lungen-Ca.	26,32	11,00	16,82	11,05	12,62	22,10	—	—	—	—	—
Kr. Donald	Taschenband-Ca.	46,25	5,56	8,80	9,26	12,04	18,05	45/60	6,7	Ø	10,5	9,5
Sch.	Oesophagus-Ca.	43,10	6,90	13,37	11,63	11,20	13,80	—	—	—	—	—
Ru. Bab.	Pankreaskopf-Ca.	33,80	8,22	11,60	9,65	11,11	25,60	85/108	7,0	40	16,0	18,0
Hä. Anton	Metastasierung n. Prostatektom. w. Ca.?	38,70	7,80	11,35	12,76	11,00	18,42	15/42	7,8	80	14,0	8,0
Kö. Georg	Cardia-Ca.	45,25	7,82	11,12	11,51	10,70	13,58	62/95	6,3	Ø	3,0	8,0
Kr. Markus	Oesophagus-Ca.	46,25	5,88	9,66	10,92	10,51	16,82	17/33	5,9	Ø	7,0	5,0
Re. Hans	Tumor i. Colon asc.	37,20	7,81	14,76	14,50	10,40	16,38	23/62	6,0	Ø	3,0	4,0
Fr. Berta	Hypernephrom	16,19	8,09	13,61	12,14	9,93	40,02	166/169	6,7	—	—	—
He. Friedr.	Brondhial-Ca.?	40,40	6,73	10,76	10,31	9,42	22,42	75/108	7,0	Ø	14,0	12,0

Tabelle 10: Plasmaelektrophoresen bei Tumoren, Stadium b.

17,04% und 13,89% (Tabelle 11). Die Hypalbuminaemie hat weiter zugenommen, Mittelwert $M = 34,28\%$. Die Mittelwerte für Alpha_2 ($M = 12,59\%$), Fibrinogen ($M = 15,62\%$) und Gamma ($M = 19,06\%$) haben sich weiter erhöht. Tabelle 12! Die Vermehrung des Fibrinogen gegenüber der Norm ist significant.

DISKUSSION.

Es soll im Folgenden ein Vergleich der ermittelten Verschiebungen der Plasmaproteine, speziell des Fibrinogen, bei den verschiedenen Erkrankungen mit den in der Literatur angegebenen vorgenommen werden. Da im allgemeinen das Fibrinogen mittels anderer Methoden bestimmt wird, ist also ein Vergleich der jeweils gefundenen Werte, da es sich um Ergebnisse verschiedener Methoden handelt, mit entsprechendem Vorbehalt zu bewerten.

1. Normalwerte.

Mit Hilfe der Papierelektrophorese wurde für das Fibrinogen ein Mittelwert von $M = 6,23\%$ gefunden. Ein Vergleich dieses Wertes mit dem nach der TISELIUS-Methode (23) ermittelten Werten zeigt unter Berücksichtigung der methodisch bedingten Schwankungsbreite eine gute Übereinstimmung.

Papierelektrophorese: $M\varphi = 6,23$; $\sigma = \pm 1,15$;

TISELIUS-Methode:

DOLE (6): $M\varphi = 5,1$; $\sigma = \pm 0,6$;

ARMSTRONG (1): $M\varphi = 6,5$; $\sigma = \pm 0,6$;

Bei einem Mittelwert von 7,0 für die normalen Gesamteiweißwerte errechnet sich φ zu 0,44 Gewichtsprozent. Damit liegt φ in dem von RISAK (16), BING (4) und BENNHOLD (3) mit 0,15—0,5 Gewichtsprozent sehr breit angegebenen Bereich der Normalwerte am Fibrinogen. F. H. SCHULZ (20) dagegen gibt eine Schwankungsbreite der Fibrinogenwerte Gesunder von 0,37—0,48 g/% an. Dabei werden die höheren Werte bei höherem Lebensalter nicht berücksichtigt. Die Übereinstimmung mit dem von SCHULZ angegebenen Wert ist sehr gut.

Die gefundenen Normalwerte dienen als Grundlage für die Beurteilung der in den verschiedenen untersuchten Gruppen gefundenen Fibrinogenwerte.

2. Plasmaelektrophoresewerte bei entzündlichen Erkrankungen.

Das Plasmaelektrophoresebild entzündlicher Erkrankungen im akuten Stadium ist durch eine Albuminverminderung bei geringer α_1 - und α_2 - und deutlicher hervortretender γ -Globulinvermehrung, dazu signifikanter Fibrinogenvermehrung gekennzeichnet.

Im subakuten Stadium hat sich das Plasmaeiweißbild weitgehend normalisiert. Die Veränderungen der einzelnen Fraktionen liegen im Bereich der Schwankungsbreite der Normalwerte.

Das Plasmaelektrophoresebild im chronischen Stadium entzündlicher Erkrankungen zeigt bei leichter Albuminverminderung eine mäßige Steigerung der α_2 -, φ - und γ -Fraktion.

Als Ausdruck der Fibrinogenvermehrung findet sich im akuten Stadium eine meist sehr stark erhöhte Senkungsgeschwindigkeit. Die im subakuten Stadium im allgemeinen nur leicht erhöhte Senkung ist mit den angegebenen Befunden gut in Einklang zu bringen. Bei drei Fällen in dieser Gruppe findet sich jedoch trotz praktisch normalen Fibrinogengehaltes eine erhöhte Senkung, die hier auf andere Ursachen zu beziehen ist, nämlich die Albumin-Globulinverschiebung in Richtung zur grobdispersen Phase (Gamma-Globuline).

Die im großen und ganzen mäßig beschleunigte Senkung im chronischen Stadium entspricht den gefundenen Fibrinogenwerten.

Die Eiweißlabilitätsteste sind in den Tabellen jeweils mit aufgeführt. Ein exakter Vergleich zwischen Fibrinogenwert und Ausfall der Tests dürfte aber kaum möglich sein, da diese im Rahmen der klinischen Routineuntersuchungen von Serum, nicht von Plasma, gewonnen wurden.

Erwähnenswert ist eine Kontrolluntersuchung einer akuten Polyarthrits in vierzehntägigem Abstand.

	Alb.	α_1	α_2	β	φ	γ	
15. 7.:	45,72	8,68	12,51	9,50	12,81	10,72	(Pat. Franz Gr.)
28. 7.:	51,60	7,60	9,60	10,40	6,40	14,40	

Die Werte der Blutsenkung gingen im gleichen Zeitraum von 63/94 auf 17/38 zurück.

Als Ursachen der Senkungsbeschleunigung im Verlauf entzündlicher Erkrankungen wurde bereits von anderer Seite teilweise eine Fibrinogenvermehrung beschrieben. JORPES (13) zeigte mittels Haemolyseversuchen den Zusammenhang zwischen einer stärkeren Senkungsbeschleunigung und Fibrinogenzunahme. E. Gordon YOUNG und R. V. WEBBER (26) fanden in 55% der untersuchten Fälle eine Erhöhung der Fibrinogenwerte, u. a. bei akut und chronisch entzündlichen Erkrankungen. F. H. SCHULZ (20) fand bei verschiedenen Erkrankungen eine pathologische Erhöhung des Fibrinogens. An entzündlichen Erkrankungen hebt er besonders Pneumonie, Pleuritis, Polyarthrits und andere akute Infekte hervor. Auch die Vermehrung im akuten Stadium des Myocardinfarktes gehört in diese Reihe. LOSNER, VOLK und WILENSKY (15) geben beim frischen Infarkt eine Fibrinogenerhöhung bis zu 0,8 g/o an. Der eigene untersuchte Fall ergibt umgerechnet einen Wert von 0,74 g/o und zeigt damit eine sehr gute Übereinstimmung. Kjell JACOBSSON (12) gibt für den Fall einer chronischen Cystitis einen Fibrinogenwert von 0,55 g% an. Ein chronischer Infekt aus den eigenen Untersuchungen weist einen Fibrinogenwert von 0,60 g% auf. Unter den gegebenen Bedingungen kann auch darin eine gute Übereinstimmung gesehen werden. SMITH (21) beschreibt eine Erhöhung des

Fibrinogenwertes bei akuten bakteriellen Infektionen auf das 2—4fache der Norm. Auch diese Angabe stimmt mit den eigenen Ergebnissen überein.

Die Untersuchungen zeigen also eine Fibrinogenvermehrung bei entzündlichen Erkrankungen. Die Größe der Fibrinogenzunahme ist von der einzelnen Erkrankung und dem jeweils angetroffenen Stadium abhängig und innerhalb der ganzen Gruppe schwankend. Als höchster Wert wurde bei einer Pneumonie ein Wert von 16,6 rel. % gefunden.

3. Plasmaelektrophoresewerte bei Lebererkrankungen.

a) Fälle von Hepatitis im akuten Stadium.

Es wurde bereits darauf hingewiesen, daß von den untersuchten 8 Fällen von Hepatitis die Fibrinogenwerte von 4 Fällen um 6,0%, die der anderen 4 Fälle aber um 10,0% liegen. Die Gegenüberstellung der anderen Eiweißfraktionen zeigt bei der ersten Gruppe auch annähernd normale Werte für Albumin und Gamma-Globulin. Bei der zweiten Gruppe ist die signifikante Fibrinogenvermehrung mit einer Hypalbuminaemie und Hypergammaglobulinaemie vergesellschaftet. Die β -Fraktion ist — im Gegensatz zu den Cirrhosen — der Norm gegenüber unverändert. Eine Erklärung dieser unterschiedlichen Ergebnisse ist möglich, wenn man den Zeitpunkt der Untersuchung nach Krankheitsbeginn in Rechnung stellt. In die erste Gruppe fallen dann einerseits die ganz akuten Krankheitsfälle bis etwa zum zehnten Tag nach Auftreten des Ikterus und andererseits die schon fast abgeklungenen Fälle.

Die zweite Gruppe mit den ausgesprochenen Plasmaeiweißveränderungen umfaßt dagegen die Fälle, die erst nach dem zehnten Tag zur Untersuchung kamen (siehe auch Ergänzungstabelle 5a).

Die elektrophoretischen Veränderungen bei der Hepatitis sind an sich uncharakteristisch. Betroffen sind dabei die Albumine, die eine Verminderung zeigen, außerdem die Fibrinogen- und Gamma-Globulinfraktion, die eine Vermehrung aufweisen. Die in der Literatur bekannten Hinweise beziehen sich auf Untersuchungen an Serum, nicht an Plasma und sind daher nur mit Vorbehalt auf die Plasmaelektrophorese zu übertragen. Die Vermehrung lediglich der Gamma-Fraktion bei der Hepatitis im Gegensatz zur Vermehrung von β - und γ -Fraktion bei der Cirrhose, die WIEDEMANN (24) betont, findet sich durch die eigenen Untersuchungen bestätigt. Eine Vermehrung der Gamma-Globuline schon zu Beginn der Erkrankung wird außerdem auch von ZOLLNER, EYMER und SCHEID (27) angegeben.

b) Leberparenchymschäden und Cirrhosen.

Das Plasmaelektrophoresebild bei Leberparenchymschäden und Cirrhosen zeigt lediglich graduelle Unterschiede, daher können beide Gruppen zusammen abgehandelt werden. Es macht sich eine zunehmende Hypalbuminaemie bei gleichzeitiger Vermehrung der Globuline bemerkbar. Während bei den Leberparenchymschäden nur eine mäßige Vermehrung der Gamma-Globuline vorliegt, ist bei den ausgeprägten Cirrhosen, parallel dem Fortschreiten der Erkrankung,

eine Zunahme auch der β - und Fibrinogenfraktion zu beobachten. Besonders kraß ist diese Verschiebung an zwei sehr schweren Fällen von Lebercirrhose ausgeprägt (Tabelle 7a).

WUHRMANN und WUNDERLY (26) beschreiben ebenfalls diese zunehmende Verschiebung der Plasmaeiweißkörper nach der grobdispersen Seite mit Vermehrung des Fibrinogen, der β - und Gamma-Globuline. Die gleichen Beobachtungen geben Gordon YOUNG und R. V. WEBBER (27) an.

Das Verhalten der Blutsenkung entspricht nicht immer dem Grad der Fibrinogenvermehrung, weil bei den Lebererkrankungen verschiedene Faktoren mitspielen, die dem Senkungsmechanismus entgegenwirken. Auf die Beeinflussung der Senkungsgeschwindigkeit durch die verschiedensten Komponenten soll am Schluß der Diskussion noch kurz eingegangen werden.

4. Plasmaelektrophoreswerte bei Bluterkrankungen.

Da es sich in dieser Gruppe um eine sehr kleine Anzahl von Fällen und in sich sehr uneinheitliches Material handelt, mußte auf eine statistische Auswertung der Tabelle verzichtet und die Gruppe mehr summarisch behandelt werden. Das gefundene Elektrophoresebild ist sehr unterschiedlich, doch lassen sich bei Vergleich der verschiedenen Fälle gewisse charakteristische Veränderungen feststellen. Eine chronische lymphatische Leukaemie zeigt mit 4,93 rel. % ebenso wie zwei akute Paramyeloblastenleukaemien im Beginn (6,35% und 6,57%) keine sichtliche Änderung gegenüber dem Normalwert. Interessant ist jedoch die Kontrolluntersuchung dieses zweiten Falles nach zwei Monaten. Mit 10,32% ist das Fibrinogen nun significant erhöht. Gleichzeitig zeigten sich die bekannten Veränderungen des Elektrophoresebildes: eine Verschiebung des Albumin-Globulinverhältnisses zugunsten der Globuline.

	Alb.	α_1	α_2	β	φ	γ	
24. 6.:	48,82	7,98	10,81	11,26	6,57	14,5	(Pat. Christof Ke.)
17. 8.:	43,20	8,48	11,80	10,70	10,32	15,50	

Die untersuchte chronische myeloische Leukaemie zeigte mit einem Fibrinogenwert von 16,8% eine erhebliche Steigerung.

Bei den untersuchten Fällen von M. Hodgkin fiel ein deutlicher Zusammenhang von Albuminabnahme und gleichzeitigem Ansteigen der Fibrinogen- und Gamma-Globulinfraktion auf. Die Fibrinogenwerte waren im einzelnen sehr unterschiedlich und lagen zwischen 5,56% und 37,0%.

Die gefundenen Ergebnisse bei einem Fall von Agranulocytose und einer Polycytaemia vera seien am Rande zur Diskussion gestellt. Während bei der Agranulocytose das Fibrinogen mit 16,06% significant erhöht war, lag der Fibrinogenwert bei der Polycytaemie mit 8,02% innerhalb der normalen Streuung.

Angaben in der Literatur gehen den eigenen Ergebnissen parallel. Interessant ist der Hinweis von F. H. SCHULZ (20), daß M. Hodgkin und Myeloblastenleukaemie im Gegensatz zur chronischen Lymphadenose und Myelose sehr hohe Durchschnittswerte von Fibrinogen zeigen können. Dieser Autor bestimmte

das Fibrinogen durch direkte Mikrokjeldahl-Bestimmung des durch Recalcifizierung eines stark verdünnten Oxalatplasmas gewonnenen Fibrin. Auch Gordon YOUNG und R. V. WEBBER (27) führen die Leukaemien in der Reihe der Erkrankungen auf, bei denen sie in eigenen Untersuchungen eine Fibrinogenvermehrung fanden. Die von WILDHACK (25) angegebene Albuminverminderung bei gleichzeitiger α -, β - und γ -Vermehrung bei M. Hodgkin zeigte sich neben der Fibrinogenvermehrung bei den eigenen untersuchten Fällen ebenfalls. Der Grad der Vermehrung oder Verminderung war unterschiedlich. (Siehe Tabelle 8.) Genau die gleichen Eiweißveränderungen werden auch von M. und I. KESSEL (14), außerdem von RUNDLESS, COONRAD und ARENDS (17) angegeben.

5. Plasmaelektrophoresewerte bei malignen Tumoren.

Für die Tumoren gilt im wesentlichen das bereits für die Gruppe der Blut-erkrankungen Gesagte. Da das Krankheitsbild im einzelnen sehr unterschiedlich war, sind präzise Angaben kaum möglich. Ein Vergleich der verschiedenen Gruppen läßt aber auch hier gewisse charakteristische Veränderungen feststellen:

Bei zunehmender Ausbreitung eines malignen Tumors findet sich eine zunehmende Hypalbuminaemie bei gleichzeitiger stetiger Zunahme der α 2- und Gamma-Globulinfraktion und des Fibrinogen. Die verschiedenen hohen Werte der Senkungsreaktion fügen sich sehr gut in die getroffene Gruppeneinteilung ein: je ausgeprägter das Krankheitsbild, desto größer die Senkungsgeschwindigkeit.

Die Angaben, die in der Literatur über die Bluteiweißveränderungen bei malignen Tumoren gefunden werden konnten, können durch die eigenen Ergebnisse bestätigt werden. So beschreiben Mider G. BOUROUGHS, ALLING und MORTON (5) eine α 2- und Gamma-Globulinvermehrung bei gleichzeitiger Abnahme der Albumine bei Carcinomen. Bei RUNDLESS, COONRAD und ARENDS (17) finden sich die gleichen Hinweise. Auch M. und I. KESSEL (14) bestätigen diese Angaben. YOUNG und WEBBER (27) führen maligne Tumoren in der Reihe der Erkrankungen mit erhöhten Fibrinogenwerten auf. Ebenso weist F. H. SCHULZ (20) auf eine starke Fibrinogenvermehrung bei malignen Tumoren hin. SMITH (21) beschreibt eine Fibrinogenvermehrung bei malignen Tumoren auf das 2—4fache der Norm, je nach Grad der Erkrankung. Die eigenen Ergebnisse fallen ebenfalls in diesen Bereich.

Abschließend seien noch einige Faktoren erwähnt, die die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit beeinflussen. An erster Stelle ist dabei — im Rahmen dieser Arbeit von besonderem Interesse — der Gehalt an grobdispersen Takataproteinen: Fibrinogen und Gamma-Globulin zu nennen. In diesem Zusammenhang weniger von Bedeutung ist Zahl und Haemoglobingehalt, Form und Größe der Erythrocyten. Auch der Lipidgehalt und der Gehalt des Plasmas an Gallensäuren beeinflußt die Senkung, was besonders bei Lebererkrankungen von Bedeutung ist.

n		Alb.	α_1	α_2	β	φ	γ
27	Gruppe 1: Normalwerte	M 57,78 $\pm 4,47$ σ	5,39 $\pm 1,1$	7,52 $\pm 1,3$	9,71 $\pm 1,55$	6,23 $\pm 1,4$	12,68 $\pm 2,85$
17	Gruppe 2: Entzündungen a) akut	M 37,58 $\pm 7,9$ σ	7,27 $\pm 1,5$	11,82 $\pm 1,9$	11,07 $\pm 2,0$	12,37 $\pm 2,45$	19,99 $\pm 7,45$
8	b) subakut	M 46,93 $\pm 7,45$ σ	6,58 $\pm 0,63$	9,59 $\pm 1,68$	11,14 $\pm 0,93$	7,33 $\pm 0,81$	18,45 $\pm 5,4$
18	c) chron.	M 47,12 $\pm 7,4$ σ	7,00 $\pm 2,15$	11,03 $\pm 2,8$	10,71 $\pm 1,9$	8,09 $\pm 1,95$	16,02 $\pm 4,0$
4	Gruppe 3: Lebererkr.	M 52,12 $\pm 4,05$ σ	5,98 $\pm 0,7$	7,96 $\pm 1,55$	10,16 $\pm 1,45$	5,62 $\pm 1,45$	18,13 $\pm 3,3$
4	Hepatitis II	M 38,1 $\pm 2,95$ σ	6,53 $\pm 1,3$	8,37 $\pm 1,52$	10,57 $\pm 2,35$	11,04 $\pm 0,94$	25,41 $\pm 4,6$
5	b) Leberparench.	M 46,34 $\pm 3,6$ σ	6,21 $\pm 1,39$	9,22 $\pm 1,4$	8,83 $\pm 2,86$	7,17 $\pm 0,73$	20,21 $\pm 2,9$
6	c) Cirrhosen	M 30,20 $\pm 5,47$ σ	5,52 $\pm 0,76$	7,64 $\pm 1,66$	10,05 $\pm 2,2$	9,26 $\pm 0,78$	37,32 $\pm 8,5$
7	Gruppe 5: Tumoren.	M 47,22 $\pm 4,46$ σ	6,94 $\pm 0,9$	9,77 $\pm 1,01$	11,16 $\pm 1,58$	7,3 $\pm 1,0$	17,58 $\pm 3,98$
12	Stadium b	M 38,23 $\pm 9,56$ σ	7,76 $\pm 1,5$	11,85 $\pm 2,5$	10,99 $\pm 2,09$	11,24 $\pm 1,69$	19,92 $\pm 7,3$
8	Stadium c	M 34,28 $\pm 4,88$ σ	8,87 $\pm 1,2$	12,59 $\pm 2,78$	9,56 $\pm 1,88$	15,62 $\pm 0,96$	19,06 $\pm 3,74$

Anmerkung: Die fetten Ziffern deuten einen signifikanten Unterschied gegenüber dem Normalwert an.

Tabelle 12: Übersicht über die Mittelwerte.

ZUSAMMENFASSUNG.

Ziel der Arbeit war, mittels einer neuen Methode, der Plasmaelektrophorese auf Filtrierpapier, das Verhalten des Fibrinogen bei verschiedenen Erkrankungen zu untersuchen. Es wurde folgende Gruppeneinteilung der untersuchten Fälle vorgenommen:

1. Plasmaelektrophoresen Gesunder
2. Plasmaelektrophoresen bei Entzündungen
3. Plasmaelektrophoresen bei Lebererkrankungen
4. Plasmaelektrophoresen bei Blutkrankheiten
5. Plasmaelektrophoresen bei malignen Tumoren.

Dabei konnten folgende Ergebnisse gefunden werden:

ad 1. Der Mittelwert für das Fibrinogen im Plasma Gesunder ergibt sich zu $M = 6,23\%$.

ad 2a. Das akute Stadium entzündlicher Erkrankungen ist durch eine mäßige Albuminverminderung bei geringer α_1 - und α_2 - und deutlicher Gamma-Globulinvermehrung, dazu signifikanter Fibrinogenvermehrung gekennzeichnet.

b) Das subakute Stadium bietet keine Abweichung über den Streuungsbereich der Norm hinaus.

c) Im chronischen Stadium entzündlicher Erkrankungen zeigt das Plasmaelektrophoresebild bei Hypalbuminaemie eine mäßige Steigerung von α_2 - und γ -Globulin und des Fibrinogen. Die Fibrinogenabweichung ist signifikant.

ad 3a. Bei der Hepatitis finden sich zu Beginn der Erkrankung — mit Ausnahme einer Zunahme der γ -Globuline — normale Werte. In der zweiten Hälfte der Erkrankung entwickelt sich eine Hypalbuminaemie bei gleichzeitiger Vermehrung des Fibrinogen und der γ -Globul.

b) Leberparenchymschäden zeigen im Plasmaelektrophoresebild eine geringe Hypalbuminaemie bei mäßiger Zunahme der α_2 - und γ -Globulinfraction.

c) Ausgeprägte Cirrhosen weisen bei Hypalbuminaemie eine gleichzeitige Zunahme der Fibrinogen, β - und γ -Fraktion auf.

ad 4. Die Ergebnisse bei Bluterkrankungen sind unterschiedlich. Charakteristisch ist im fortgeschrittenen Stadium die Hypalbuminaemie bei α_2 -, β -, Fibrinogen- und γ -Vermehrung.

ad 5. Desgleichen fand sich bei malignen Tumoren entsprechend der Schwere der Erkrankung eine zunehmende Hypalbuminaemie bei gleichzeitiger Steigerung der α_2 - und γ -Globuline und des Fibrinogen.

Die gefundenen Ergebnisse wurden mit den in der Literatur bekannten verglichen und zeigten allgemein eine gute Übereinstimmung.

Literaturverzeichnis:

1. ARMSTRONG, S. H., M. J. E. BUDKA und K. C. MORRISON:
Am. Soc. 69, 416 (1947); 69, 916 (1947).
2. ASTBURY, W. T. Adv. Enzymology 3,63 (1943).
3. BENNHOLD, KYLIN, RUSZNIAK: Die Eiweißkörper des Blutplasmas.
Dresden-Leipzig 1938, S. 11.
4. BING J. Nordisc. Med. 27, 29 (1945).
5. BOUROUGHS, M. G., ALLING und MORTON: Cancer (N. Y.) 3,56—
65, 1950.
6. DOLE, V. P.: J. Clin. Invest. 23, 708 (1944).
7. DURRUM, E. L.: J. Amer. Chem. Soc. 72, 2943 (1950).
8. FLYNN, F. V., and P. DE MAYO: Lancet, Aug. 11, 235 (1951).
9. FRANKLIN, M., W. B. BEAN, W. D. PAUL, J. I. ROUTH, J., de la
HUERGA, and H. POPPER: J. Clin. Invest. 30, 729 (1951).
10. GRASSMANN, W., K. HANNIG und M. KNEDEL:
Dtsch. med. Wschr. 76, 333 (1951).
11. GRONWALL, A.: Scand. J. Clin. a. Lab. Invest. 4, 270 (1952).
12. JACOBSON, K.: Studies on Fibrinogen. Lund 1955.
13. JORPES, E.: Acta physiol. scand. (Schwd) 7,1 (1944).
14. KESSEL, M. I.: Zschr. f. klin. Med. Bd. 151, S. 526—541 (1954).
15. LOSNER, S., VOLK, B. W., WILENSKY, N. D.: Arch. of Int. Medic.
1954, 231 Brooklyn.
16. RISAK, E.: Z. klin. Med. 128, 615 (1935).
17. RUNDLES, R. W., COONRAD, E. V., and ARENDS: The Americ.
Journ. of Medic. 16, 842—853 (1954).
18. SATOSKAR, R. S., R. A. LEWIS, and B. B. GAITONDE: J. Labor. a.
Clin. Med. (St. Louis) 44, 349 (1954).
19. SCHEIFFARTH, F., BERG, G., GÖTZ, H.: Sonderdruck aus „Das ärztl.
Laboratorium, Heft 3 (1955).
20. SCHULZ, F. H.: München, med. Wschr. 1950 I, 903.
21. SMITH et alien: Federation Proc., 10, 370, 1951.
22. SOMMERFELT, Ch.: Scand. J. Clin. a. Lab. Invest. 5, 299 (1953).
23. TISELIUS, A., und A. E.: KABAT: Science (Lancaster, Pa) 87, 416 (1938).
24. WIEDEMANN, E.: Plasma 1953, No. 3, 277.
Schweiz. med. Wschr. 1945, 229.
25. WILDHACK, R.: Münch, med. Wschr. 1955, 622.
26. WUHRMANN und WUNDERLY: Schw. med. Wschr. 1946, 251.
27. YOUNG, E. GORDON und R. V. WEBBER: Canad. J. Med. Sci. 31,
45—63, 1935.
28. ZOLLNER, N., EYMER, K. P., SCHEID, L.: Klin. Wschr. 1950, 62.

Zum Schluß dieser Arbeit möchte ich Herrn Professor, Oberarzt Dr. med. Friedrich Scheiffarth, für die Überlassung des Themas herzlich danken.

Fräulein Dr. med. H. Götz und Herrn Dr. med. G. Berg sei für die freundliche Einführung in die experimentellen Grundlagen herzlich gedankt.

Lebenslauf.

Ich wurde am 29. Mai 1931 als Tochter des Arztes Dr. med. Fritz Reichel und seiner Ehefrau Ilse, geb. Grönegreß, in Hersbruck geboren. Im April 1937 kam ich in die Schule und vom Herbst 1941 bis 1949 besuchte ich die Oberrealschule in Hersbruck. Dort machte ich im Juli 1949 Abitur.

Im WS 1949 begann ich das Medizinstudium an der Universität Erlangen, wo ich dann nach dem SS 1951 das Physikum bestand. Das zweite klinische Semester studierte ich an der Universität Tübingen, das dritte klinische Semester in München. Sonst studierte ich in Erlangen. Dort legte ich im Winter 1954/55 das Staatsexamen ab.

Die Bestallung als Arzt wurde mir mit Geltung vom 5. März 1955 ab erteilt. Zur Zeit bin ich als Pflichtassistentin an der Chirurgischen Poliklinik der Universität Erlangen tätig.

Hersbruck, 18. 12. 1955.

Helga Reichel.

